

Année 1904

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Samedi 23 Juillet 1904, à 1 heure

PAR

Gaston CABOCHE

ÉTUDE COMPARÉE

DES

DIFFÉRENTS COMPOSÉS ARSÉNIKAUX

PRÉSIDENT : M. GILBERT, Professeur

JUGES	{	MM. ACHARD,	{	Agrévés.
		CHASSEVANT,		
		LAUNOIS,		

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 12
(Anciennement 36, rue Serpente)

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	POIRIER.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et Matière médicale	BERGER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT.
Médecine légale	N....
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	DEJERINE.
	CHANTEMESSE.
	DEBOVE.
Clinique médicale	LANDOUZY.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
	TERRIER.
Clinique chirurgicale	DUPLA X.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	PINARD.
Clinique gynécologique	BUDIN.
Clinique chirurgicale infantile	POZZI.
	KIRMISSON.

Agréés en exercice.

MM.	DESGREZ.	LAUNOIS.	RIEFFEL, chef
ACHARD.	DUPRE.	LEGRY.	des trav. anat.
AUVRAY.	FAURE.	LEGUEU.	TEISSIER.
BEZANÇON.	GILLES DE LA	LEPAGE.	THIERY.
BONNAIRE.	TOURETTE.	MARION.	THIROLOIX.
BROCA (AUG.).	GOSSET.	MAUCLAIRE.	THOINOT.
BROCA (ANDRÉ).	GOUJET.	MERY.	VAQUEZ.
CHASSEVANT.	GUIART.	POTOCKI.	WALLICH.
CUNEO.	HARTMANN.	REMY.	WALTHER.
DEME LIN.	JEANSELME.	RENON.	WIDAL.
	LANGLOIS.	RICHAUD.	WURTZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

MÉDECIN DE L'HOPITAL BROUSSAIS
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage de reconnaissance.

INTRODUCTION

La médication arsénicale a, de tout temps, occupé une place prépondérante en thérapeutique, mais c'est surtout depuis que les travaux du professeur Gautier ont montré le rôle physiologique de l'arsenic et sa présence constante dans l'organisme, que l'attention des médecins a été de nouveau attirée sur les avantages de cette médication.

La toxicité des composés minéraux de l'arsenic employés exclusivement jusqu'à cette époque, ne permettait d'utiliser cet élément qu'à très petites doses, et l'on peut dire que l'écart entre la dose toxique et la dose efficace était très faible. L'introduction dans le domaine de la thérapeutique des composés organo-métalliques moins toxiques, a permis de faire pénétrer dans l'organisme des quantités d'arsenic beaucoup plus considérables.

Aussi nous a-t-il paru intéressant de comparer l'action physiologique et l'action thérapeutique des différents médicaments arsenicaux actuellement employés, et de chercher à dégager de cette comparaison, les indications thérapeutiques de ces divers composés, en nous basant

sur les résultats obtenus par les auteurs ayant employé ces médicaments dans les cas les plus variés.

Avant de commencer ce travail, qu'il nous soit permis d'adresser un témoignage de toute notre gratitude, aux Maîtres qui ont bien voulu nous guider dans le cours de nos études médicales et nous faire profiter de leur précieux enseignement :

M. le Docteur Merklen, médecin de l'hôpital Laënnec.

M. le Docteur Moutard-Martin, médecin de l'hôpital de la Charité.

M. le Docteur Lejars, chirurgien de l'hôpital Tenon.

M. le Docteur Bonnaire, médecin de la clinique obstétricale de l'hôpital Lariboisière.

M. le Professeur Pozzi, professeur de clinique gynécologique à la Faculté de Médecine de Paris, chirurgien de l'hôpital Broca.

Que M. le Professeur Chassevant reçoive l'expression de notre profonde reconnaissance pour les conseils éclairés qu'il n'a cessé de nous prodiguer et l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours témoigné au laboratoire de thérapeutique, où nous avons pu à loisir poursuivre nos recherches.

A M. le Professeur Gilbert qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, nous adressons ici, l'expression de notre hommage respectueux et nos sincères remerciements.

CHAPITRE I

HISTORIQUE DE LA MÉDICATION ARSÉNICALE

L'emploi de l'arsenic en thérapeutique remonte à la plus haute antiquité. On ne connaissait alors que ses composés naturels : le réalgar et l'orpiment.

Dioscoride, Celse, Galien, avaient découvert à ces substances des propriétés efficaces dans les affections broncho-pulmonaires.

Pline conseillait de faire respirer les vapeurs obtenues en brûlant de l'orpiment sur un feu de bois de cèdre, et faisait pratiquer ainsi des fumigations d'acide arsénieux et d'acide sulfureux.

Au moyen-âge, l'arsenic tombe en discrédit au point de vue de ses applications thérapeutiques, car, s'il entre encore dans la composition de certaines pâtes épilatoires, son emploi est surtout réservé à la fabrication de l'aqua toffana et autres breuvages suspects auxquels on avait assez facilement recours à cette époque.

Ce n'est que vers la fin du XVII^e siècle qu'on revient de nouveau à l'arsenic. Deux camps sont alors en présence : à côté d'adversaires comme Lémery, Linnœus,

Wœpfer, Stahl, Horn, nous voyons Gmelin, Fowler, Pearson, et quelques années plus tard Boudin, lutter avec ardeur pour les préparations arsénicales et leur assurer enfin une place prépondérante en thérapeutique.

Dès lors, la liqueur de Fowler devient un médicament de choix ; tantôt employée comme stimulant gastrique, tantôt dans l'anémie pernicieuse progressive, elle est utilisée également avec succès dans la tuberculose et la cachexie palustre.

Jusqu'en 1760, les combinaisons minérales de l'arsenic sont les seules connues, quand à cette époque, Cadet, apothicaire à Paris, découvre un nouveau composé arsenical. En distillant un mélange d'acide arsénieux et d'acétate de potasse, il obtient un liquide d'odeur fétide, alliée, fumant à l'air, qu'il désigne sous le nom de liqueur fumante, puis sous celui de cacodyle.

En 1842, Bunsen étudiant la liqueur découverte par Cadet, prépare l'acide cacodylique.

Ce nouveau composé était tombé dans l'oubli, quand Rabuteau ayant donné 0 gr. 30 d'acide cacodylique en injection sous-cutanée à un cobaye de 580 gr. et 0 gr. 50 à un chien de taille moyenne sans observer d'accidents, attira l'attention des médecins sur l'innocuité de ce nouveau produit.

En 1896, le Docteur Danlos publiait à la Société de dermatologie les résultats heureux qu'il avait obtenus de l'emploi de ce médicament dans les maladies cutanées.

En 1898, le professeur Gautier ayant eu l'idée d'utiliser l'acide cacodylique pour le traitement d'une jeune tuberculeuse qui ne supportait pas la liqueur de Fowler,

obtint un résultat vraiment remarquable et en fit part aux Docteurs Renaut de Lyon, Burlureaux, Roustan de Cannes.

Le 30 mai 1899, le professeur Renaut faisait connaître à l'Académie de Médecine les résultats heureux de ses expériences consistant en injections sous-cutanées et lavements de cacodylate de soude dans les affections consomptives et surtout dans la tuberculose pulmonaire.

Le 6 juin 1899, le professeur Gautier présentait, à son tour, à l'Académie de Médecine, un important mémoire sur le cacodylate de soude, ses caractères chimiques, sa toxicité.

Dès lors, ce composé organique était définitivement introduit en thérapeutique et partout les cliniciens expérimentèrent la médication cacodylique.

Malheureusement, si le cacodylate de soude était très bien supporté en injection hypodermique, il n'en était pas de même, lorsqu'il était administré par la voie buccale, ce composé se transformant partiellement dans le tube digestif en oxyde de cacodyle à odeur alliacée, très vénéneux. Il fallait donc, à côté du cacodylate de soude, s'administrant par voie hypodermique, un composé organique de l'arsenic, incapable de donner de l'oxyde de cacodyle et pouvant, par conséquent, s'administrer par la voie buccale.

C'est alors que le professeur Gautier, reprenant un produit découvert par Baeyer, introduisit en thérapeutique le méthylarsinate de soude, autre composé organique de l'arsenic, auquel il donna le nom d'arrhénal.

CHAPITRE II

DIFFÉRENTS COMPOSÉS ARSÉNICAUX EMPLOYÉS EN THÉRAPEUTIQUE

A. — Composés minéraux

1° **Acide arsénieux** (As O^3), contient 75,75 pour cent d'arsenic.

Modes d'administration :

a) *Granules de Dioscoride.*

0 gr. 001 milligr. d'acide arsénieux par granule.

Dose quotidienne : 5 à 10 granules.

Quantité d'As correspondante : 7 milligr.

b) *Pilules asiatiques.*

0 gr. 005 milligr. d'acide arsénieux par pilule.

Dose quotidienne : 2 pilules.

Quantité d'As correspondante : 7 milligr.

c) *Liqueur de Boudin.*

Solution d'acide arsénieux à 1/1000.

Dose quotidienne : 10 à 20 gr.

Quantité d'As correspondante : 15 milligr.

2° **Arsénite de potasse** ($\text{K}^2 \text{H As O}^3$).

Employé en solution sous le nom de : *Liqueur de Fowler.*

1 gr. de cette liqueur ou XXIII gouttes, contient 1 ctgr. d'acide arsénieux.

Dose quotidienne : V à XXIII gouttes.

Quantité d'As correspondante : 7 milligr.

3° **Arséniate de soude** $\text{As O}^4 \text{Na}^2 \text{H } 7 (\text{H}^2 \text{O})$.

100 parties de ce sel correspondent à 31,73 d'acide arsénieux et renferment 36,85 d'acide arsénique et 24,03 d'arsenic.

L'arséniate de soude est la base du papier arsenical (cigarettes arsenicales du codex) et de la *liqueur de Pearson* :

Solution d'arséniate de soude à 1/600.

Dose quotidienne : L à LX gouttes.

Quantité d'acide arsénieux correspondante : 1 milligr. 586.

Quantité d'arsenic correspondante : 1 milligr. 201.

B. — Composés organiques

1° **Acide cacodylique** $(\text{As} (\text{CH}^3)^3 < \text{O}_{\text{OH}}^0)$.

Contient 54,3 pour cent d'arsenic, répondant à 71,73 pour cent d'acide arsénieux. Ce composé est peu employé en thérapeutique.

2° **Cacodylate de soude** $(\text{As} (\text{CH}^3)^3 \text{Na O}^2 + \text{Aq.})$

Ce corps, cristallisé en petits cristaux déliquescents, blanc et absolument inodore et neutre, est obtenu en traitant une solution d'acide cacodylique par la lessive de soude.

1 gr. de cacodylate de soude correspond à :

0 gr. 70 d'acide cacodylique.

0 gr. 50 d'acide arsénieux.

0 gr. 38 d'arsenic métalloïdique.

Dose quotidienne : 0 gr. 10 à 0 gr. 20 en injection hypodermique de préférence, correspondant à 10 gr. de liqueur de Fowler, à 0 gr. 10 d'acide arsénieux et à 0 gr. 076 d'arsenic.

3° Méthylarsinate de soude ou arrhénal
($\text{As CH}_3 \text{O}^s \text{Na}^s$).

Sel cristallisé, incolore, de saveur légèrement salée. Il contient 34,1 pour cent d'arsenic et équivaut à 45 pour cent d'acide arsénieux.

Dose quotidienne : 0 gr. 05 à 0 gr. 20 en pilules, potion ou solution, correspondant à 0 gr. 09 d'acide arsénieux et à 0 gr. 068 d'arsenic.

CHAPITRE III

ABSORPTION ET LOCALISATION DES COMPOSÉS ARSÉ- NICAUX; LEUR ÉLIMINATION ET LEUR TOXICITÉ

Avant d'aborder la question relative à l'absorption et à la localisation dans l'organisme des différents composés arsenicaux, il nous faut d'abord savoir si, à l'état normal, certains organes contiennent de l'arsenic. C'est au professeur Gautier que revient l'honneur d'avoir démontré que chez l'homme, comme chez les animaux carnivores ou herbivores, on rencontrait cet élément à l'état normal. Cet arsenic est localisé dans les noyaux cellulaires de la glande thyroïde, du thymus, de la mamelle, du cerveau et même de la peau. La glande thyroïde contient, à elle seule, 1 milligr. d'arsenic métalloïdique pour 127 gr. de glande, soit $1/127.000$ du poids de la thyroïde fraîche.

A côté des nucléines phosphorées ordinaires, il existe donc dans ces organes, des nucléines arsenicales.

Le professeur Gautier, par son procédé de destruction de la matière organique que nous décrirons plus loin, a pu, en effet, retrouver dans certains organes de sujets indemnes de toute médication arsenicale antérieure, des

traces de ce métalloïde qui avait jusqu'ici échappé à l'investigation des chimistes. En opérant sur 100 gr. de chaque substance, M. Gautier est arrivé aux résultats suivants :

Glande thyroïde . . .	0 milligr. 75.
Glande mammaire . .	0 milligr. 14.
Cerveau	quantité très variable.
Thymus	quantité très sensible, non dosable.

Poils, cheveux, cornes	} traces décroissantes.
Peau	
Lait	
Os	

L'analyse n'a rien donné, en ce qui concerne le foie, la rate, les reins.

Les travaux de M. Pagel ont montré, en plus, que les glandes testiculaires elles-mêmes, contiennent un peu d'arsenic à l'état normal.

Cet arsenic qui serait dû à certains aliments d'origine végétale (choux, navets, pommes de terre) ou d'origine animale (lait, thymus), joue dans les noyaux des cellules un rôle important, quoique inconnu, puisque dans les maladies de ces glandes, la médication arsenicale a été reconnue avantageuse.

A. — Absorption

Plusieurs opinions ont été émises sur le mode d'absorption de l'arsenic par l'organisme.

En 1875, le professeur Gautier remarqua que les

animaux soumis à l'arsenic à dose élevée mais non toxique, condensaient cet élément dans leurs centres nerveux avant de l'éliminer par le foie ou l'intestin. Il émit alors l'hypothèse que l'arsenic absorbé se substituait au phosphore des lécithines et nucléines phosphorées de l'économie.

En 1880 Selmi, en soumettant comme plus haut, des animaux à de fortes doses mais non mortelles d'arsenic, démontra que les urines émises, renfermaient un excès de phosphore, ce qui justifiait l'hypothèse du professeur Gautier.

En 1899, le Dr Besredka établit par une série d'expériences que l'arsenic minéral introduit dans l'organisme, avant de parvenir aux centres nerveux, devait passer par l'intermédiaire des leucocytes qui le transformeraient et l'assimileraient sous la forme organique beaucoup moins toxique.

Et en effet, Morishima reprenant les expériences de Besredka, constata que l'injection au contact des centres nerveux donnait, par la suppression du stade leucocytaire, une toxicité 100 à 200 fois plus forte à l'arsenic.

Tout en attachant la plus grande importance à ce véritable phénomène phagocytaire, Besredka reconnaît néanmoins le rôle du foie : « il y a, dit-il, probablement dans le foie, des cellules qui subissent l'accoutumance, laquelle se traduit par la propriété qu'elles acquièrent d'emmagasiner des quantités de plus en plus considérables de poison ».

De même qu'on trouve l'élaboration leucocytaire de l'arsenic métalloïdique, de même il doit y avoir un lieu

de transformation pour l'arsenic cacodylique et cet organe serait le corps thyroïde pour le professeur Gautier. De là, élaborés et rendus également plus assimilables et moins toxiques, c'est-à-dire transformés en arsénucléines, les sels cacodyliques seraient rendus à l'organisme.

B) Localisation

Les auteurs sont d'avis partagés sur la question de localisation de l'arsenic minéral.

Pour les uns, parmi lesquels Vibert, Schützemberger, Chapuis, Garnier, on trouverait cet arsenic surtout dans le foie qui emmagasinerait ce poison en vertu de ses propriétés antitoxiques.

Pour Ludwig, ce serait également dans le foie et les reins, que l'on rencontrerait la plus grande quantité d'arsenic. Les muscles et le cerveau en contiendraient beaucoup moins. Voici du reste les proportions indiquées par cet auteur :

Pour 100 gr. de foie	0,00338 d'As.
— 100 gr. de reins	0,00515 —
— 100 gr. de cerveau.....	0,0004 —
— 100 gr. de muscles	0,00012 —

Pour d'autres auteurs, au contraire, l'arsenic se localiserait de préférence dans le tissu nerveux.

Scolosuboff ayant soumis des chiens, des lapins et des cobayes à des doses croissantes d'acide arsénieux, a trouvé à l'autopsie 3 fois plus d'arsenic dans le cerveau et la

moelle que dans le foie et 30 fois plus que dans les muscles. Voici le tableau résumant ses essais :

Pour 100 gr. de cerveau.....	0,00885 d'As.
— 100 gr. de moelle.....	0,00933 —
— 100 gr. de foie.....	0,00271 —
— 100 gr. de muscles.....	0,00025 —

Comme on vient de le voir, les proportions indiquées par chacun de ces auteurs sont loin d'être concordantes.

M. Ogier, à la suite d'expériences personnelles, semblerait pencher du côté de Scolosuboff, mais il fait remarquer que cette répartition peut varier d'une espèce à l'autre et qu'il est peut-être imprudent de conclure de l'animal à l'homme.

Des expériences précédentes, il résulte donc que l'arsenic métalloïdique, une fois introduit dans l'organisme, est retenu par certains organes dans des proportions plus ou moins variables.

Nous allons voir maintenant comment va se comporter l'arsenic cacodylique si différent de l'arsenic métalloïdique par ses propriétés chimiques. Une série d'expériences faites par M. Pery et rapportées dans sa thèse vont nous renseigner sur cette question de la localisation de l'arsenic cacodylique dans l'organisme.

L'examen de M. Pery porte sur le cerveau, le foie et les os longs.

OBSERVATION II

Malade ayant absorbé du cacodylate de soude par la voie buccale à des doses diverses : 0 gr. 05, 0 gr. 08, 0 gr. 12, et

jusqu'à 0 gr. 18 par jour. La dose quotidienne moyenne a été de 0 gr. 08 et la quantité totale ingérée de 8 gr. 75 de cacodylate de soude, correspondant à 3 gr. 325 d'arsenic métalloïdique.

Après destruction, on a obtenu pour :

100 gr. de cerveau	Anneau n° I	Poids d'As : 0,00015
— foie	— II	— 0,0003
— os long	— III	— 0,00045

Dans les ongles et les poils, pour 30 gr. de substance on a obtenu un petit anneau n° IV du poids de : 0 gr. 00002, soit 0 gr. 000066 pour 100 gr.

OBSERVATION III

Malade ayant absorbé 12 gr. de cacodylate de soude, correspondant à 4 gr. 56 d'arsenic.

On a obtenu pour :

100 gr. de cerveau	Anneau n° V	Poids d'As : 0,0006
— foie	— VI	— 0,00053
— os	— VII	— 0,00025

OBSERVATION IV

Malade ayant absorbé 12 gr. 75 de cacodylate.

On a obtenu pour :

100 gr. de cerveau	Anneau n° VIII	Poids d'As 0,0007
— foie	— IX	— 0,0003
— os	— X	— 0,00025

Il résulte des expériences précédentes que le cerveau paraît retenir une dose d'arsenic plus considérable que le foie et les os.

M. Pery eut ensuite l'idée de soumettre des cobayes au traitement cacodylique, mais en employant la voie buc-

cale pour la première moitié, la voie hypodermique pour la seconde. Tous les cobayes ayant reçu ce composé organique en ingestion, succombèrent pendant la durée des expériences; aucun de ces animaux n'est mort à la suite des injections sous-cutanées. M. Pery ayant porté ses recherches sur le foie principalement, remarqua que les doses d'arsenic trouvées dans cet organe étaient beaucoup plus considérables chez les animaux ayant reçu le cacodylate en ingestion, ce qui tendrait à prouver que l'arsenic s'élimine en plus grande quantité quand il est administré par la voie hypodermique.

Nous avons nous-même étudié chez les cobayes, cette localisation de l'arsenic cacodylique, en leur injectant des doses mortelles de cacodylate de soude, soit sous la peau, soit dans le péritoine.

Ces recherches nous ont fourni l'occasion d'expérimenter la méthode du professeur Gautier, permettant de déceler dans les organes des traces d'arsenic infinitésimales, aussi nous a-t-il paru intéressant de décrire d'abord ce procédé.

1° Destruction des matières organiques

60 à 100 gr. des produits suspects sont coupés en morceaux et, après avoir été desséchés à 100°, placés dans une capsule de porcelaine de 600 centimètres cubes. On arrose la matière avec 30 gr. d'acide nitrique pur, mêlé de 5 à 6 gouttes d'acide sulfurique et l'on chauffe modérément. La substance se liquéfie peu à peu et tend à s'épaissir et à prendre un ton orange; à ce

moment, on retire la capsule du feu et l'on ajoute 5 gr. de SO^1H^2 pur. La masse brunit et s'attaque vivement; on la chauffe jusqu'à ce qu'elle commence à émettre quelques vapeurs de SO^1H^2 . On laisse alors tomber goutte à goutte sur le résidu 10 à 12 gr. d'acide nitrique. La matière se liquéfie encore en dégageant d'abondantes vapeurs nitreuses. On la chauffe jusqu'à commencement de carbonisation. Le charbon ainsi obtenu non adhérent à la capsule, léger, facile à pulvériser, est épuisé dans la capsule même par de l'eau bouillante, qui lui enlève la totalité de l'arsenic.

2° Dosage de l'arsenic

D'après une ancienne méthode, la liqueur était ensuite précipitée par un courant d'hydrogène sulfuré; mais ce procédé nécessitait l'emploi de tant de réactifs, acide sulfurique, nitrique, hydrogène sulfuré, ammoniacque qu'il pouvait rester quelque incertitude lorsqu'il s'agissait d'établir la préexistence de doses infimes d'arsenic, dans des quantités relativement très grandes de matières animales ou végétales. L'eau distillée, l'ammoniacque, prétendue pure, l'acide sulfurique et surtout l'hydrogène sulfuré en contiennent toujours un peu.

Le 5 septembre 1903, le professeur Gautier indiquait une nouvelle méthode de dosage des traces les plus faibles d'arsenic et fondée sur cette observation. Lorsque l'arsenic existe même en petite quantité à côté du fer, dans une eau potable ou minérale, celui-ci, en s'oxydant et se précipitant entraîne toujours avec lui tout ou partie de cet arsenic.

« Mes recherches nouvelles, dit-il, démontrent que cette aptitude du fer est absolue et que cet entraînement de l'arsenic par les sous-sels ferriques est si complet que 1/1000 de milligr. d'arsenic ajouté sous forme d'arsénites ou d'arséniates à un litre d'eau pure ou chargée de sel marin ou d'autres sels, est entièrement enlevé par le fer et peut être facilement et directement dosé en versant ce précipité redissous en SO^4H^2 étendu, dans l'appareil de Marsh. »

Voici comment le professeur Gautier prépare son réactif : 100 gr. de sulfate ferreux commercial sont dissous dans 500 gr. d'eau distillée avec addition de 25 gr. de SO^4H^2 pur et traités par l'hydrogène sulfuré. On fait bouillir, on filtre et l'on oxyde à chaud le sel ferreux par 28 gr. d' AzO^3H exempt d'As. On précipite ensuite l'hydrate ferrique par l'ammoniaque purifiée d'arsenic et après lavage, on redissout à froid l'hydrate ferrique dans SO^4H^2 pur étendu. Ce sulfate ferrique contient encore des traces d'arsenic très sensibles (0 milligr. 002 à 0 milligr. 003 d'As pour 3 gr. de Fe^2O^3). On les enlève en faisant digérer 2 jours la solution ferrique avec de la grenaille de zinc pur et portant ensuite à l'ébullition dans le vide. On réoxyde alors le sel par un peu d'acide nitrique et sulfurique et l'on en précipite l'hydrate ferrique par un léger excès d'ammoniaque pure qui redissout l'oxyde de zinc. Il ne reste plus qu'à laver et à ajouter à l'hydrate ferrique ainsi préparé, de l'acide sulfurique pur étendu et froid.

Au lieu de préparer ce sel ferrique, on peut avoir recours au sulfate de peroxyde de fer pur du commerce.

Pour doser l'arsenic, il suffit de reprendre par l'eau bouillante le charbon azoté obtenu par le procédé indiqué plus haut, de filtrer, refroidir, neutraliser partiellement et ajouter le sel ferrique tant qu'il ne marque pas au ferro-cyanure.

Le précipité qui se forme n'entraîne pas à froid d'arsenic dans ces conditions. On filtre de nouveau, on ajoute 5 cc. du réactif ferrique et l'on porte la liqueur à l'ébullition. Après neutralisation par l'ammoniaque, on filtre, on redissout le précipité dans un mélange d'acides nitrique et sulfurique purs, on chauffe tant qu'il se dégage des vapeurs nitreuses, on étend d'eau bouillante et la solution filtrée peut être versée directement dans l'appareil de Marsh.

3° Description de l'appareil de Marsh modifié par le professeur Gautier

Cet appareil se compose d'un flacon à 3 tubulures et est muni de 3 tubes : l'un, central, porte une boule et un robinet à son extrémité supérieure et sert à introduire l'acide sulfurique ainsi que la solution arsénicale ; les deux autres, latéraux, servent l'un, de tube de sûreté, l'autre, de tube à dégagement. Celui-ci se termine extérieurement par un petit manchon de verre contenant du chlorure de calcium. C'est sur ce manchon que s'adapte le tube capillaire à l'intérieur duquel l'arsenic va se déposer sous forme d'anneau. Ce tube, entouré de clinquant en son milieu et placé sur une courte grille à gaz, reçoit à la sortie de cette grille une bande de papier à filtrer.

qui l'enroule et sur laquelle on fera couler de l'eau goutte à goutte pour refroidir cette portion du tube. Un tube de dégagement s'adaptant par un caoutchouc au tube capillaire complète l'appareil. Ce caoutchouc porte, ainsi que celui situé sur le tube de sûreté, une pince que l'on pourra ouvrir et fermer à volonté.

Le flacon, plongeant dans un vase d'eau froide, reçoit 30 gr. de zinc pur et est ensuite complètement rempli d'eau, ce qui va permettre de chasser facilement l'air contenu à l'intérieur. En effet, si fermant la pince du tube à dégagement, nous introduisons goutte à goutte de l'acide sulfurique, sous l'influence de l'hydrogène naissant, l'eau contenue dans le flacon va s'échapper par le tube de sûreté. Dès que nous aurons chassé celle-ci complètement, il nous suffira d'ouvrir la pince du tube à dégagement et de fermer celle du tube de sûreté. Nous aurons ainsi complètement purgé d'air le flacon et le dégagement de l'hydrogène se produira aussitôt. L'appareil est alors prêt à fonctionner. On introduit dans le flacon 10 c³ environ de SO_4H_2 à 1/3 et si le dégagement gazeux est irrégulier, quelques gouttes de chlorure de platine à 1/100 et l'on porte au rouge sombre la partie du tube capillaire recouverte de clinquant. Si les produits employés ne contiennent pas d'arsenic, l'appareil ayant fonctionné pendant 1 heure, on ne doit observer aucune trace d'anneau sur le tube capillaire.

Cette constatation faite, on introduit dans le flacon, par petites portions, la solution provenant de la destruction de la matière suspecte, en ayant soin de rendre le dégagement de l'hydrogène le plus régulier possible.

L'expérience, pour être complète, doit être prolongée 5 à 6 heures.

Nous nous sommes en effet assuré personnellement que si la plus grande partie de l'arsenic passait dans l'anneau au bout de 2 h. 1/2 à 3 heures, il restait encore néanmoins des quantités appréciables d'arsenic dans la solution, alors que l'appareil avait fonctionné pendant 4 heures.

L'expérience terminée, il suffit de sceller le tube à ses deux extrémités pour empêcher l'oxydation de l'anneau et l'on peut ensuite procéder au dosage.

Pour faire cette opération, on coupe le tube à ses deux extrémités et, après l'avoir séché à l'étuve, on le porte sur une balance sensible au 1/10 de milligr.; on a ainsi le poids du tube + As.

On lave ensuite le tube avec AzO^3H pour détruire l'anneau, et l'ayant séché à l'étuve, on le porte de nouveau sur la balance.

La différence de poids indique la quantité d'arsenic qui s'était déposé sur le tube.

En opérant sur des solutions titrées de cacodylate de soude, nous avons obtenu une série d'anneaux, depuis 2/100 de milligr. de cacodylate correspondant par conséquent à moins de 1/100 de milligr. d'arsenic métallique et sans avoir eu besoin de détruire au préalable cette combinaison organique.

5° Recherches personnelles sur la localisation de l'arsenic organique

Nos expériences ont porté sur des animaux ayant reçu

des doses variables de cacodylate de soude, soit en injections sous-cutanées, soit en injections intra-péritonéales.

PREMIÈRE SÉRIE

COBAYE N° I. — *Injectiions sous-cutanées*

15 mars 1904. — Poids du cobaye : 420 gr; dose de cacodylate injectée : 0 gr. 21 ; soit 0 gr. 50 par kilo.

19 mars. — Poids : 450 gr.; dose injectée : 0 gr. 337, soit 0 gr. 75 par kilo.

22 mars. — Poids : 425 gr.; dose injectée : 0 gr. 425 ; soit 1 gr. par kilo.

24 mars. — Poids : 330 gr.; dose injectée : 0 gr. 495 ; soit 1 gr. 50 par kilo.

Dose totale : 1 gr. 467, soit 3gr. 75 par kilo.

COBAYE N° II. — *Injectiions intra-péritonéales*

15 mars 1904. — Poids du cobaye : 440 gr.; dose injectée : 0 gr. 22 ; soit : 0 gr. 50 par kilo.

19 mars. — Poids : 450 gr.; dose injectée : 0 gr. 337 ; soit : 0 gr. 75 par kilo.

22 mars. — Poids : 435 gr.; dose injectée : 0 gr. 435 ; soit : 1 gr. par kilo.

24 mars. — Poids : 440 gr.; dose injectée : 0 gr. 66 ; soit : 1 gr. 50 par kilo.

Dose totale : 1 gr. 652 ; soit : 3 gr. 75 par kilo.

Ces deux animaux succombèrent le 30 mars, mais l'autopsie ne pût être faite.

DEUXIÈME SÉRIE

COBAYE N° I. — *Injection intra-péritonéale*

24 avril 1904. — Poids du cobaye : 410 gr.; dose injectée : 0 gr. 615; soit : 1 gr. 50 par kilo.

COBAYE N° II. — *Injection sous-cutanée*

24 avril 1904. — Poids du cobaye : 570 gr.; dose injectée : 0 gr. 855; soit : 1 gr. 50 par kilo.

Ces deux animaux succombèrent le 25 avril.

Il résulte de ces expériences, que les animaux de la première série, ayant absorbé des doses de cacodylate de soude atteignant au total 3 gr. 75 par kilo, mais administrées à plusieurs jours d'intervalle, ont pu résister pendant un certain temps. Au contraire, ceux de la deuxième série, ayant reçu seulement 1 gr. 50 de cacodylate par kilo, mais en une seule fois, sont morts le lendemain.

Peut-être faut-il attribuer ce fait à la propriété anti-toxique du foie et conclure avec Besredka « Qu'il y a probablement dans cet organe, des cellules qui subissent l'accoutumance et acquièrent la propriété d'emmagasiner des doses de plus en plus considérables de poison ».

M. Pery dans son travail sur la localisation de l'arsenic cacodylique avait borné ses recherches au foie, au cerveau et aux os longs.

En opérant sur les cobayes de la deuxième série, nous avons retrouvé de l'arsenic en quantité variable dans tous les organes et nous avons obtenu une série d'anneaux qui, par comparaison, nous ont permis de nous rendre compte des proportions d'arsenic contenu dans chacun de ces organes.

C'est l'intestin qui nous a paru contenir la plus grande quantité d'As. La pesée de l'anneau, nous a donné 0 gr. 0008 d'As pour 135 gr. de substance, ce qui nous montre que l'élimination se fait en grande partie par l'intestin.

Le foie, la peau et le cerveau sont ensuite les organes où nous avons retrouvé de l'arsenic en plus grande quantité.

Les muscles et les os en renfermaient beaucoup moins.

C) **Elimination**

Le professeur Gautier a montré que l'arsenic normal s'éliminait par la peau, le lait, les cheveux, les ongles et chez la femelle par le sang menstruel. Chez le mâle cette dernière élimination est compensée par une croissance plus marquée des poils et des plumes. Au moment du rut, les animaux présentent des modifications de ces annexes de la peau. Enfin, chez la femme on pourrait peut-être faire un rapprochement entre la suppression des menstrues et l'allaitement, le lait contenant de l'arsenic et pouvant servir momentanément d'émonctoire compensateur.

L'élimination de l'arsenic minéral, est différente suivant que le composé arsenical a été pris à doses massives, ou à petites doses mais souvent répétées. Dans le premier cas, il y aurait diffusion du toxique dans l'organisme sans localisation bien marquée, et l'élimination serait rapide.

Dans le deuxième cas, dans l'empoisonnement chronique par exemple, l'élimination serait toujours très longue. MM. Brouardel et Pouchet ont pu retrouver de l'arsenic dans le tissu spongieux des os, cinq semaines après toute cessation de médication arsenicale.

L'élimination de l'arsenic organique a été étudiée par MM. Imbert et Badel, et voici les résultats de leurs observations :

Le cacodylate détermine une diminution passagère de la quantité d'urine émise.

La presque totalité de l'arsenic est éliminée par les urines.

L'élimination est surtout considérable le premier jour et se prolonge près d'un mois avec une très grande lenteur.

Nous devons ajouter que l'intestin joue également un grand rôle dans l'élimination de l'arsenic cacodylique, ainsi que nous avons pu le constater par les expériences précédentes.

Le méthylarsinate de soude se comporte d'une façon analogue à celle du cacodylate.

Le maximum d'élimination a lieu dans les quatre premières heures qui suivent l'ingestion; au bout de 24 heures, les $\frac{3}{5}$ environ du produit sont éliminés;

puis, les doses éliminées vont progressivement en diminuant dans les 6 jours qui suivent. Le reste du temps, 24 jours, l'élimination est presque constante et est complète au bout de 30 jours.

Certaines circonstances peuvent modifier la marche de l'élimination. D'après Chapuis, de l'acide arsénieux préalablement mélangé à du beurre et introduit dans l'économie n'apparaît dans le sang que 7 ou 8 heures après, mais l'élimination est alors plus rapide. C'est ainsi qu'un chien de 5 k. 500 après absorption de 0 gr. 30 d'acide arsénieux mêlé à du beurre, n'avait plus d'arsenic dans ses urines au bout du septième jour.

D) Toxicité

Malgré le grand nombre de travaux et d'observations relatifs à l'empoisonnement arsenical, les renseignements fournis sur la dose toxique exacte de l'acide arsénieux sont loin d'être précis. Ses effets varient avec la manière dont il est administré, selon l'accoutumance.

Flandrin et Danger admettent 0 gr. 07 comme dose mortelle pour un homme; Tardieu a indiqué 0,15; Orfila 0,20. D'après Rouyer l'absorption de 0 gr. 0006 d'acide arsénieux par kilogr. du poids du corps détermine des symptômes d'empoisonnement; l'absorption de 0.0025 par kilo amène la mort, 24 heures environ après l'ingestion; 0,003 par kilo. suffisent pour donner la mort en 8 heures.

Ce qui augmente la difficulté dans la détermination

exacte de la dose mortelle, c'est qu'il faut tenir compte, non seulement de la quantité ingérée, mais surtout de la quantité réellement fixée par l'organisme. Certaines circonstances retardent l'action du poison, par exemple, la présence de matières grasses dans les aliments.

D'après Brouardel, pour les cobayes, la dose mortelle d'acide arsénieux serait en injection sous-cutanée, 1 mg. 3 par 100 gr. d'animal; 1 mg. 6 en injection intra-péritonéale; de 2 à 3 mg. par la voie digestive. La toxicité serait plus grande pour les jeunes animaux.

Malgré cette propriété éminemment toxique, on a vu des malades habitués à absorber de l'acide arsénieux à doses relativement considérables et présenter une résistance particulière à l'action toxique de ce composé. On cite, du reste, les arsénicophages de la Styrie et du Tyrol qui arrivent à absorber 0,20 à 0,30 cigr. d'acide arsénieux à la fois et trouvent dans son emploi l'avantage de favoriser la respiration pendant l'ascension des montagnes.

Avec les composés organiques, nous allons voir diminuer cette toxicité, malgré la proportion considérable d'arsenic qu'ils contiennent.

Déjà en 1841, Bunsen injectant dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin 0 gr. 35 d'acide cacodylique sans observer de phénomènes toxiques, avait rangé ce composé dans les corps non vénéneux.

Plus tard, Rabuteau dut injecter 2 gr. d'acide cacodylique, soit une dose équivalant à 1 gr. 43 d'acide arsénieux pour obtenir la mort d'une chienne de taille moyenne.

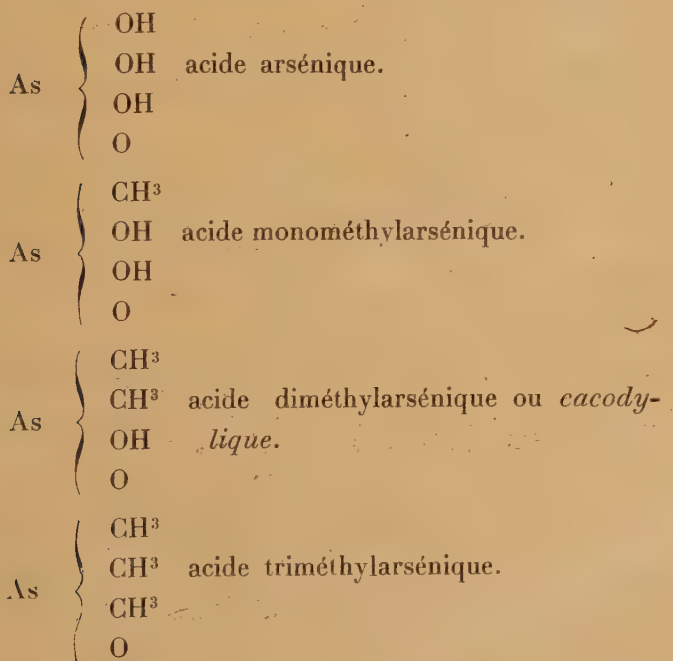
Le Dr Danlos a pu employer le cacodylate de soude sans inconvénients à la dose de 1 gr. 60 pendant plu-

sieurs jours, en injection hypodermique, dans les affections cutanées.

D'après nos recherches, la dose mortelle de cacodylate de soude serait pour les cobayes de 1 gr. 50 par kilo. Mais il est possible d'administrer à ces animaux des quantités beaucoup plus considérables de cacodylate, à la condition de commencer par des doses très faibles que l'on élève ensuite progressivement.

Quoique l'élimination rapide de l'acide cacodylique put servir à expliquer cette innocuité du cacodyle, il faut encore faire intervenir la constitution chimique du composé.

Rabuteau, le premier, établissait la série suivante :



CHAPITRE IV.

ACTION THÉRAPEUTIQUE DES COMPOSÉS ARSÉNICAUX

L'arsenic trouve une application thérapeutique dans les maladies caractérisées par un ralentissement des échanges nutritifs et l'affaiblissement de l'état général, particulièrement dans l'anémie pernicieuse progressive, la lymphadénie, le paludisme chronique, les maladies cutanées et la tuberculose.

Dans le traitement des anémies, et principalement de l'**anémie pernicieuse progressive**, on peut prescrire la liqueur de Fowler à la dose de XII à XX gouttes par jour. Si l'estomac ne la supporte pas, elle doit être administrée en injections sous-cutanées, faites 2 fois par semaine et portées rapidement à la dose de 1 c³. D'après le Dr Chauffard, alors même que le sang contient déjà des globules nucléés et que l'asthénie semble à sa dernière période, ces injections sous-cutanées peuvent sauver le malade.

C'est Boudin qui, le premier, eut l'idée d'avoir recours à l'arsenic dans le traitement du **paludisme chronique**. Il employait à doses élevées la préparation arsénicale qui porte son nom et administrait 30 centigr. de sa solu-

tion, soit 3 centigr. d'acide arsénieux, poussant même parfois les doses jusqu'à un chiffre beaucoup plus élevé.

La préférence doit être accordée aujourd'hui au méthylarsinate de soude. Billet de Constantine, rapporte en effet l'observation de 9 cas de paludisme réfractaires aux sels de quinine et rapidement guéris par ce composé qui serait un véritable spécifique des fièvres paludéennes.

Dans la **lymphadénie**, la liqueur de Fowler peut être employée soit par la bouche, soit en injections interstitielles dans l'épaisseur des tumeurs ganglionnaires. Dans un cas relaté à la Société clinique de Londres (27 mai 1892), Drew a donné de l'arsenic jusqu'à la dose énorme de cent gouttes de liqueur de Fowler. Au début du traitement, il existait dans le sang 1 globule blanc pour 14 hématies, au bout de 2 mois, la proportion était tombée à 1 pour 159. Il paraît maintenant préférable d'employer les préparations organiques, qui mettent le malade à l'abri des phénomènes d'intolérance trop souvent observés avec l'emploi de doses considérables de liqueur de Fowler ou d'acide arsénieux.

Les préparations arsenicales sont également d'une grande utilité dans le traitement des **dermatoses**.

Le Dr Danlos ayant essayé comparativement les combinaisons minérales et les combinaisons organiques, attribue à l'acide arsénieux une action un peu plus efficace que celle du cacodylate de soude. D'après cet auteur, le seul avantage de la médication cacodylique serait de pouvoir être prolongée pendant longtemps sans inconvénient.

Il nous reste à parler maintenant du rôle joué par

l'arsenic dans le traitement de la **tuberculose**. C'est le professeur Gautier qui le premier a montré l'influence favorable de la médication cacodylique dans le traitement de cette maladie. Le 6 juin 1899, il présentait à l'Académie de médecine, l'histoire de deux malades atteints de tuberculose, chez qui l'essai de créosote avait été sans résultat et l'administration de cacodylate de soude couronnée de succès.

Cette médication agissant sur le noyau des cellules, activant leur vitalité, leur reproduction, leur rajeunissement, augmente ainsi la vitalité et la résistance de l'organisme.

Le professeur Gautier suppose qu'il existe dans la tuberculose et dans certaines affections consomptives, un déficit d'arsenic auquel on soit obligé de parer, comme au déficit d'hémoglobine dans la chlorose : « Il y a, dit-il, des anémies d'arsenic, comme il y a des anémies de fer ou d'iode, et je ne crois pas aller au-delà de ce que comportent mes observations en disant que l'anémie arsénicale est la règle chez les sujets prédisposés à la tuberculose. Chez ceux-là, la médication cacodylique préventive rendra les plus grands services. »

Les effets de l'arsenic cacodylique se traduisent par une stimulation de l'appétit, une augmentation de poids du corps, une assimilation meilleure des matériaux nutritifs comme l'indique l'élévation du rapport de l'azote de l'urée à l'azote total ou coefficient azoturique.

On constate en même temps une augmentation rapide des hématies et parfois même de l'hémoglobine chez les sujets dont le nombre des globules ainsi que la richesse en hémoglobine de ces globules sont abaissés.

L'action du cacodylate de soude aux doses thérapeutiques, se traduit également par un abaissement progressif et durable de la température. Si, au contraire, on l'emploie à doses trop élevées ou trop longtemps continuées, il peut déterminer un état fébrile ayant les allures d'une fièvre continue. Le cacodylate ne produit ni albuminurie, ni exanthème quand il est administré par voie hypodermique. Il n'en est pas de même quand, au lieu d'avoir recours à la voie hypodermique, on l'administre par la bouche ou la voie rectale. Il peut, dans ce cas, déterminer une albuminurie passagère et occasionner des troubles digestifs dus, comme nous l'avons déjà fait remarquer, à l'oxyde de cacodyle.

C'est surtout à la première et à la deuxième période de la tuberculose que la médication cacodylique donne les meilleurs résultats ; sous son influence l'appétit revient, le poids augmente, les sueurs diminuent, mais il ne faut pas compter sur des résultats rapides. Ce n'est le plus souvent qu'après plusieurs mois d'un traitement régulièrement suivi que les effets très nets et durables se manifestent.

Chez les tuberculeux avancés, on pourra peut-être obtenir une amélioration passagère, mais elle ne dépassera guère celle qu'on obtient par la seule influence du repos et de l'aération (G. Lyon — Clinique thérapeutique).

Enfin, la médication cacodylique est contre-indiquée dans les formes éréthiques de la tuberculose, dans la granulie et dans les cas où il existe une altération du foie ou des reins.

D'après les résultats obtenus jusqu'ici, il semble que

ce traitement ait une réelle valeur; néanmoins, il ne faut pas perdre de vue qu'il ne s'agit pas d'une médication spécifique, antibacillaire, mais d'une médication destinée à modifier le terrain, à entraver le développement des bacilles. Dès lors, le succès et le pronostic dépendent surtout de la nature du terrain sur lequel la tuberculose évolue, de l'intégrité des organes et de la résistance de l'organisme.

CONCLUSIONS

1° L'appareil de Marsh permet de décèler des quantités infinitésimales d'arsenic cacodylique sans qu'il soit nécessaire de détruire au préalable cette combinaison organique.

2° L'arsenic organique administré en injection sous-cutanée ou en injection intra-péritonéale, se localise dans le foie, la peau, le cerveau, les muscles, les os et s'élimine par les reins et surtout par l'intestin.

3° La dose mortelle de Cacodylate de soude pour les cobayes est de 1 gr. 50 par kilogr. correspondant à 0 gr. 57 d'arsenic métalloïdique.

4° Il se produit pour l'arsenic cacodylique une accoutumance analogue à celle que l'on observe avec l'arsenic minéral.

5° L'application thérapeutique des composés organiques n'a pas permis de constater des effets plus actifs que ceux obtenus avec l'acide arsénieux ou la liqueur de Fowler.

Le seul avantage de ces composés c'est de pouvoir être employés pendant longtemps à faibles doses, à la condition toutefois d'en suspendre l'administration de temps en temps.

Vu :

Le Président :
GILBERT.

Vu :

Le Doyen :
DEBOVE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

BARTH. — Thérapeutique de la tuberculose.

BENOIST. — La médication cacodylique (*Thèse Paris*, 1900).

BESREDKA. — Du rôle des leucocytes dans l'immunisation contre l'acide arsénieux soluble (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1899).

BILLET. — Traitement de la cachexie palustre par le cacodylate de soude (*Comptes-rendus de l'Académie de Médecine*, 1902).

BROUARDEL. — Les intoxications.

CHOUTET. — Les sels cacodyliques (*Thèse Paris*, 1902).

COLLET. — Quelques recherches sur l'acide cacodylique dans la tuberculose (*Thèse Paris*, 1900).

DANLOS. — Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (Séance du 2 mars 1900).

— Médication cacodylique. (*Gazette hebdomadaire*, 22 juin 1899).

DUPCUX. — Accidents de la médication arsénicale interne (*Thèse Paris*, 1900).

GAUTIER. — Tribune médicale, novembre 1899.

— Bulletin de l'Académie de Médecine, 31 octobre, 28 novembre, 6 juin 1899.

— Académie des sciences, séances du 4 décembre et du 5 février 1900.

IMBERT et BADEL. — Bulletin de l'Académie des Sciences, 4 décembre 1899, 5 février 1900, 26 février 1900.

— Elimination du cacodylate par les urines après administration par la bouche. (Semaine médicale, 7 mars 1900).
N° 10.

JALAGUIER. — Le cacodylate de soude dans la tuberculose pulmonaire (*Thèse* Paris, 1901).

G. LYON. — Clinique thérapeutique.

MARTINET. — Les médicaments (1903).

MONNAMY. — Contribution clinique au traitement de la tuberculose pulmonaire par le cacodylate de soude (*Thèse* Paris, 1901).

MOUNEYRAT. — De la médication arsénicale (*Thèse* Paris, 1900).

OGIER. — Toxicologie.

R. PERY. — Contribution à l'étude toxicologique de l'acide cacodylique (*Thèse* de pharmacie, Bordeaux, 1901).

PRUNIER L. — Médicaments chimiques (2^e partie).

RABUTEAU. — Société de Biologie (1882).

RENAUT. — Académie de Médecine, mai 1899.

RÉTEOSSIAN. — L'acide cacodylique dans la tuberculose pulmonaire (*Thèse* Paris, 1901).

SANDOZ. — Etude sur l'emploi thérapeutique de l'acide caco-

dylique dans la tuberculose pulmonaire (*Thèse* Paris, 1900).

VAIAS. — La médication par le méthylarsinate de soude ou arrhéнал (*Thèse* Paris, 1902).

VALEUR. — *Thèse* d'agrégation pharmacie (1^{er} février 1904).

VANGEON. — Contribution à l'étude du cacodylate de fer dans le traitement des anémies en général et en particulier de la chlorose (*Thèse* Paris, 1902).

WIDAL et MERKLEN. — Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (Séance du 2 mars 1900).

